

## Ревизия структуры кукулохинона метаболита лишайника *Cetraria cucullata*

Драган С.В.,\* Похило Н.Д., Ануфриев В.Ф.

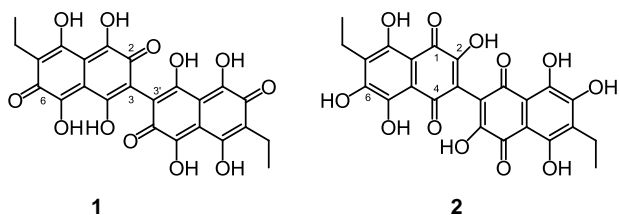
Тихоокеанский институт биоорганической химии Дальневосточного отделения Российской академии наук, 690022, Владивосток, пр. 100-летия Владивостока, 159 E-mail: gsnsvd@mail.ru

Повторное исследование кукулохинона, который ранее был выделен ранее из лишайника *Cetraria cucullata*, привело к ревизии его структуры в пользу 3,3'-бис(2,5,7,8-тетрагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинона). Вновь установленная структура была подтверждена синтезом.

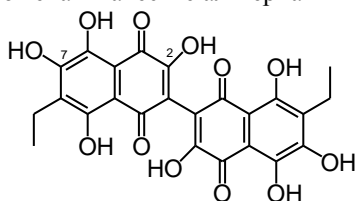
### Введение

В литературе описано немало примеров иллюстрирующих сложности возникающие при определении относительного положения  $\beta$ -гидроксигрупп в 2,6(7)-дигидроксилированных производных нафтазарина (5,8-дигидрокси-1,4-нафтохинона) физико-химическими методами.<sup>1</sup> Эти трудности усугубляются тем, что природные соединения часто доступны лишь в небольших количествах, что затрудняет дополнительное использование для этих целей химических методов.

В 1982 году сообщалось о выделении из лишайника *Cetraria cucullata* гидроксилированного биснафтазарина, который был назван кукулохиноном.<sup>2</sup> Для данного соединения была предложена структура 3,3'-бис(1,4,5,8-тетрагидрокси-7-этил-2,6-нафтохинона) (1). Позднее, Томсон высказал аргументированные сомнения относительно 2,6-нафтохиноидной природы выделенного продукта и предложил для него структуру 3,3'-бис(2,5,6,8-тетрагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинона) (2).<sup>1</sup>

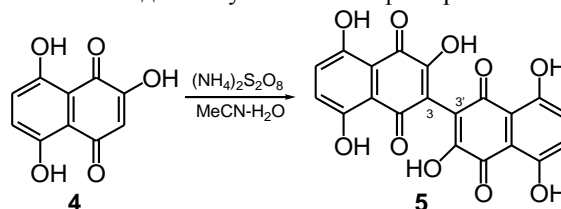


Относительно недавние исследования производных 2,6(7)-дигидрокси нафтазарина методами УФ- и ИК спектроскопии вызвали сомнения относительно структуры 2.<sup>3</sup> Так, на ряде модельных соединений было установлено что ИК-спектры 2,6- 2,7-дигидрокси нафтазарина имеют характеристические неперекрывающиеся полосы поглощения  $\beta$ -гидрокси-групп. Основываясь на этих данных структура 3,3'-бис(2,5,7,8-тетрагидрокси-6-этил-1,4-нафтохинона) (3) для кукулохинона может быть предложена в качестве альтернативы.

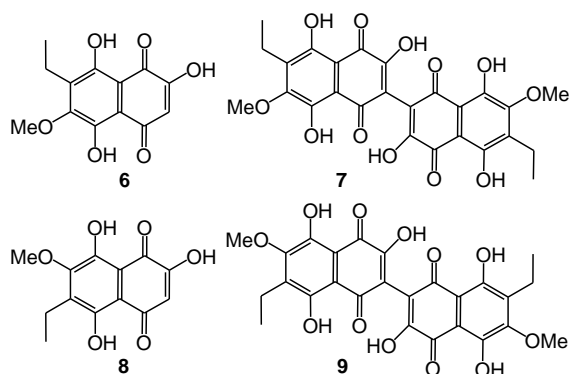


### Результаты и обсуждение

Окислительное сочетание гидрокси нафтазарина 4 под действием персульфата аммония в системе ацетонитрил-вода, даёт, после хроматографической очистки, продукт, который по спектральным данным имеет структуру 5 (62%, схема 1). Эта реакция была использована для получения биснафтазарина 2 и 3.



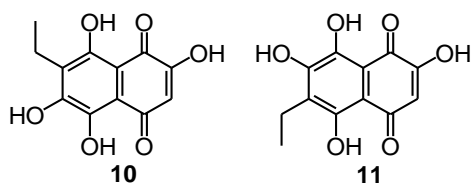
Монометилловый эфир 6 под действием  $(\text{NH}_3)_2\text{S}_2\text{O}_8$  в системе MeCN-H<sub>2</sub>O образует диметилловый эфир биснафтазарина 7 (30%). Соединение 7 под действием безв.  $\text{AlCl}_3$  в  $\text{PhNO}_2$  легко гидролизуется до бис(2,6-дигидрокси нафтазарина) 2. В свою очередь, эфир 8 под действием  $(\text{NH}_3)_2\text{S}_2\text{O}_8$  в системе MeCN-H<sub>2</sub>O димеризовался в диэфир 9 который после гидролиза дал биснафтазарин 3 с хорошим выходом.



В описанных условиях окислительного сочетания, дигидрокси нафтазарина 10 и 11 прямо давали соответствующие биснафтазарина 2 и 3 с низкими выходами (8 и 14%)

Таблица 1. Соотнесение УФ, ИК,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектральных данных соединений **2**, **3** и кукулохинона

Спектр/соединение	<b>3</b>	кукулохинон	<b>2</b>
УФ (MeOH)	217, 238, 271, 335, 496, 527, 566	216, 242, 270, 333, 494, 525, 562	231, 260, 333, 496
ИК (CDCl <sub>3</sub> )	3527, 3422, 1630, 1603	3527, 3420, 1631, 16023	3507, 3388, 1603
$^1\text{H}$ ЯМР (CDCl <sub>3</sub> )	13.38 (s, 1H, $\alpha$ -OH), 11.74 (br.s, 1H, $\alpha$ -OH), 6.77 (br.s, 2H, $\beta$ -OH), 2.70 (q, 2H, CH <sub>2</sub> , J=7.5), 1.17 (t, 3H, Me, J=7.5)	11.33, 2.66, 1.23	12.92 (s, 1H, $\alpha$ -OH), 12.74 (s, 1H, $\alpha$ -OH), 7.23 (br.s, 2H, $\beta$ -OH), 2.73 (q, 2H, CH <sub>2</sub> , J=7.5), 1.20 (t, 3H, Me, J=7.5)
$^{13}\text{C}$ ЯМР (d <sub>6</sub> -DMSO)	172.0, 171.4, 165.7(2C), 155.3, 153.3, 127.2, 115.6, 109.9, 102.9, 16.1, 12.7	172.3, 171.2, 166.0, 165.3, 154.9, 153.3, 127.3, 115.5, 109.9, 102.9, 16.1, 12.5	172.8, 171.8, 167.0, 156.3, 131.8, 128.7, 123.4, 113.5, 106.7, 106.4, 15.8, 12.8.



Сравнение данных УФ-, ИК-,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии полученных для природного продукта, **2** биснафтазарина **2** и **3** (Таблица 1) ясно показывает, что структура выделенного соединения должна быть пересмотрена в пользу 3,3'-бис(2,5,7,8-тетрагидрокси-6-этил-1,4-нафтохинона) (**3**).

Так, УФ спектр метанольного раствора кукулохинона имеет интенсивную полосу поглощения 242 нм и более слабую при 270 нм, что наблюдается и в УФ-спектре биснафтазарина **3** (238 и 271 нм) и характерно 2,7-дигидроксинифтазарина. В УФ спектре щелочного метанольного раствора кукулохинона малоинтенсивная полоса поглощения смещается в область 305 нм и её интенсивность увеличивается в 1,4 раза, что также согласуется со спектром соединения **3**. В видимой части спектра природного продукта, максимум поглощения, при переходе от нейтрального к щелочному раствору, сдвигается в более длинноволновую область (571 нм), что также характерно для биснафтазарина **3**.

В ИК-спектре кукулохинона в хлороформе присутствует характерный дублет полос валентного колебания  $\beta$ -О-Н с частотами 3527 и 3420  $\text{cm}^{-1}$ . Их значения укладываются в найденные ранее<sup>3</sup> интервалы для производных 2,7-дигидроксинифтазарина и, в частности, бис(2,7-дигидрокси-6-этилнафтазарина) **3** (3527 и 3422  $\text{cm}^{-1}$ , Таблица. 1). Кроме того, наблюдаемое соотношение интенсивностей полос валентных колебаний  $\beta$ -О-Н в ИК-спектре природного продукта также совпадает с таковым для синтезированного биснафтазарина **3**.

Кроме того, исключительно хорошо совпадают спектры  $^{13}\text{C}$  ЯМР кукулохинона и бис(2,7-дигидроксиэтилнафтазарина) **3**. К сожалению, авторы работы<sup>2</sup> привели неполный  $^1\text{H}$  ЯМР спектр природного продукта, однако, в характеристичной области

слабых полей также наблюдается хорошее согласование наблюдаемых сигналов протонов  $\alpha$ -гидроксигрупп кукулохинона и синтетического образца ( $\delta$  11.33 и 11.74 м.д.).

Сам биснафтазарин **3** был найден в глубоководных голотуриях *Psychopotes longicauda*, *Benthodytes typica* и *B. lingua*,<sup>1</sup> и, недавно, в лишайнике *Cetraria islandica*.<sup>4</sup> Косвенным аргументом в пользу структуры **3** также может служить хорошо исследованный механизм биосинтеза соединений, подобных спинохромам,<sup>5</sup> в рамки которого укладываются структуры всех природных нафтохинонов, выделенных в последнее время, и которые содержат 2,7-дигидроксинифтазарин в качестве субгруппы<sup>4,6</sup>.

### Библиографический список

- 1 Thomson R.H. *Naturally Occurring Quinones*, 3<sup>rd</sup> ed., Chapman and Hall, London-New York, 1987, 732 p.
- 2 Krivoshechkova O.E., Maximov O.B., Stepanenko L.S., Mishchenko N.P. *Phytochemistry*. **1982**, 21, 193.
- 3 Глазунов В.П., Чиждова А.Я., Шувалова М.И., Ануфриев В.Ф. *Изв. АН, Сер. хим.* **2001**. № 1. С. 91.
- 4 Stepanenko L.S., Krivoshechkova O.E., Dmitrenok P.S., Maximov O.B. *Phytochemistry*. 1997, 46, 565.
- 5 (a) Bentley R., Campbell I.M. *Biological Reactions of Quinones*, in *The Chemistry of the Quinonoid Compounds*, Ed. S. Patai, Wiley-Interscience, London, 1974; (b) Torrsell K.B.G. *Natural product chemistry*, J. Wiley and Sons Limited, Chichester-New York-Brisbane-Toronto-Singapore, 1983.
- 6 (a) Yamamoto Y., Matsubara H., Kinoshita Y., Kinoshita K., Koyama K., Takahashi K., Ahmadjam V., Kurokawa T., Yoshimura I. *Phytochemistry*. **1996**, 43, 1239; (b). Ernst-Russell M. A., Elix J. A., Chai C.L.L., Willis A. C., Hamada N., Nash T. H. I. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6321.